

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel

(Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann)

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. S. Scheidegger

Granulosazelltumor

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

PIERRE GLOOR

von Basel und Leutwyl (Aargau)



1951

Verlag von S. Karger in Basel

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. S. *Scheidegger*

Tag der Promotion: 8. November 1949

Als Granulosazelltumoren bezeichnet man Eierstockgeschwülste, deren Epithel demjenigen der Granulosa der Follikel gleicht und die mit Zeichen der Hyperfollikulinämie einhergehen. In «typischen» Fällen ist die Diagnose Granulosazelltumor nicht schwer zu stellen, wenn Epithel, Zellform und Zellanordnung der normalen Granulosa vergleichbar sind. Oft ordnen sich die Zellen zu follikuloiden Bildungen an. Dieser Vergleich des Tumors mit Elementen des Follikels drängt sich noch mehr auf, wenn zudem auch thecaähnliche Formationen auftreten. Wenn ein solcher Tumor noch eine vermehrte Follikelhormonproduktion zeigt, so wird man von Granulosazelltumor sprechen.

Schwierigkeiten der Erkennung und der Definition des Tumors ergeben sich dann, wenn die Ausreifung nicht so weit geht. Je mehr das Bild des Tumors von dem oben angeführten Typus abweicht, desto unsicherer wird die Diagnosenstellung und auch eine Definition dieser Tumorform. Eine große Zahl verschiedener Varianten werden angeführt, welche jedoch sehr stark von dem typischen Bild abweichen, so daß keine Berechtigung mehr besteht, von einem Granulosazelltumor zu sprechen. Finden sich jedoch in einer solchen Geschwulst, wenigstens abschnittsweise, Zellen vom Typus des Keimepithels, welche in Form und Verhalten an die Granulosa erinnern, so ist man geneigt, doch von Granulosazelltumor zu sprechen. Der Begriff dieses Tumors wird dadurch außerordentlich unklar und auch ungenau, und die Schwierigkeiten, eine allgemeingültige Definition zu finden, scheinen fast unüberwindlich. *Kaufmann* bemerkt in seinem Lehrbuch der Pathologie (1940), daß die Diagnose: Granulosazelltumor oft weniger vom mikroskopischen Aussehen als von der Phantasie abhängig sei.

Die Unmöglichkeit, eine allen Abweichungen von der klassischen Form gerecht werdende Definition des Tumors zu geben, macht es auch verständlich, daß der Begriff sich im Laufe der Jahre mehrfach gewandelt hat und auch heute noch nicht genau festgelegt ist. So ist das gleiche histologische Bild in der Auflage 1922 des oben genannten Kaufmann'schen Lehrbuches unter dem Titel *Granulosazelltumor* angeführt, in der Auflage 1940 aber unter der Bezeichnung *Seminom*.

Eigene Beobachtung

B.-H., G., 23jährige Frau. Keine Menstruationsstörungen. Ein Monat vor dem Tod wird vom Arzt eine Gravidität des VI.-VII. Monats festgestellt. Die Patientin klagt über Schwindelzustände und Kopfschmerzen. Sie gibt an, sie könne die Arme nicht mehr recht zum Arbeiten brauchen. Die Untersuchungen des Urins, des Blutdruckes und des Blutbildes ergeben normale Werte.

Der Zustand der Patientin verschlimmert sich innert wenigen Tagen sehr rasch. Die Zeichen einer zentral-nervösen Störung nehmen rapid zu, und es entwickelt sich eine linksseitige Hemiplegie mit motorischer und sensorischer Aphasie. In diesem Zustand wird, um das Kind zu retten, eine Sectio caesarea vorgenommen.

Bei der Laparatomie wird ein faustgroßer, zerplatzter, rechtsseitiger Ovarialtumor festgestellt. Das ganze Peritoneum ist mit tumorartigen Effloreszenzen übersät.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung der entfernten rechten Adnexe ergibt: S. N. 5964/45. Geplatzter, orangengroßer Zystenbalg, Oberfläche grobhöckerig, grauweiß bis gelblich; umschriebene bis erbsgroße, knotige Auflagerungen. Innenauskleidung unregelmäßig höckerig, von schmutzig-graubrauner Farbe; Gewebe morsch.

Mikroskopische Beurteilung

Ovarialgewebe noch gut erkennbar. In der Rinde reichlich Primordialfollikel und Follikelatresien. In den Zysten Ausfüllung der ganzen Lichtung mit Zellen, welche den Granulosazellen entsprechen. Überall große Lager solcher Elemente, oft auch kleinere mit Blut gefüllte Hohlräume. Zarte bindegewebige Septen grenzen gewisse Felder ab. In solchen Zellhaufen finden sich manchmal große Zellen mit auffallend großem Protoplasma und feinen Vakuolenbildungen. Derartige Elemente erinnern an primitive Eizellen. Kernteilungen nicht häufig. Rete ovarii leicht zystisch umgewandelt. Epithel niedrig. Eine weitere Stelle, aus vorwiegend weichen Massen aufgebaut, mit Zellen, welche der Granulosa entsprechen; auch da follikelartige Strukturen (Abb. 1 und 2). Neben größeren Zellen sind kleinere, die sich stärker anfärben, leicht spindeilige Gestalt besitzen und einer Theca interna vergleichbar sind. Diagnose: Granulosazelltumor.

Nach der Operation bleibt die Patientin somnolent. Die Hemiplegie, welche anfangs schlaff war, wird innert einigen Tagen spastisch mit Konvulsionen. Kurz darauf wird die Patientin in die Frauenklinik der Universität Basel (Vorsteher Professor Dr. H. Koller*) überführt. Die Untersuchung hier ergibt keinen neuen Befund. Herz und Lungen ohne krankhafte Veränderung. Die Laboratoriumsunter-

* Herrn Professor Koller danke ich bestens für die Überlassung der Krankengeschichte.

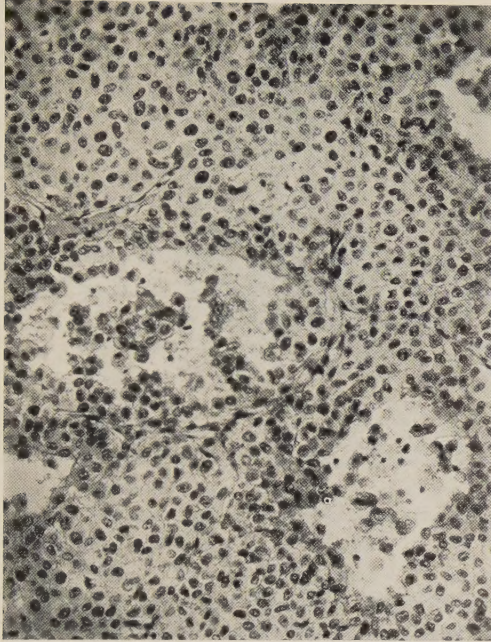


Abb. 1

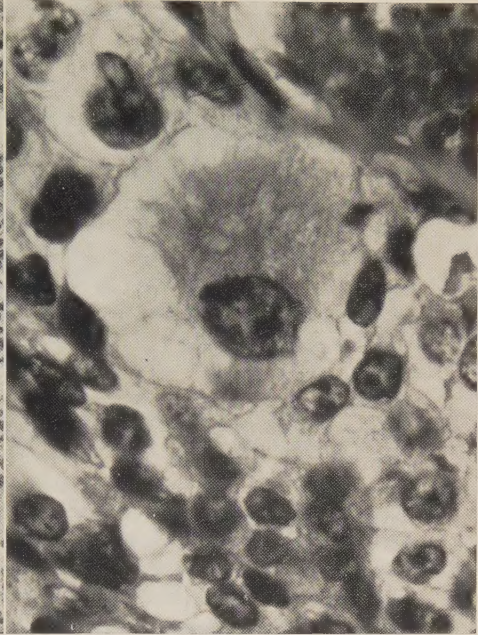


Abb. 2

Abb. 1. Granulosazelltumor mit follikelartigen Bildungen. S. 1159/45. Vergrößerung 1 : 200

Abb. 2. Granulosazelltumor mit typischen Riesenzellen (sog. primitive Eianlagen). S. 1159/45. Vergrößerung 1 : 1130

suchungen ergeben außer einer erhöhten Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit, einer Oligämie und einer neutrophilen Leukozytose keine pathologischen Ergebnisse. Vom Tage des Eintrittes an steigt die Körpertemperatur kontinuierlich an und erreicht wenige Tage später den Wert von $41,4^{\circ}$. In comatösem Zustand tritt der Tod ein. Die klinische Diagnose lautet: Hirntumor.

Bei der Autopsie (Protokoll auszugsweise, S. N. 1159/45) konnte folgender Befund erhoben werden: Eher kleine, ebenmäßig gebaute Frau. Bauchsitus: Darmschlingen schlaff, Peritoneum rotschwarzlich verfärbt. Im kleinen Becken starke Verwachsungen mit Netz. Herz der Leichenfaust entsprechend groß, Myocard fleckig, brüchig, blutarm. Lungen enthalten vermehrt schaumig-blutige Flüssigkeit. Luftgehalt vermindert. In den Nieren multiple weißliche Knoten, zum Teil von Reiskorngröße. Rechte Adnexe fehlt. Linkes Ovarium zeigt große, gelb-gefärbte multiple Knoten, mehrfach kleinere Zysten. Einzelne weißgelbliche Knoten finden sich in der Excavatio recto-uterina und am Peritoneum im Gebiet der vorderen Bauchwand. Gehirn zeigt multiple, stark durchblutete Knoten (Abb. 3). Dieselben finden sich subcortical, subependymal und im Marklager. Im linken Occipitalhirn

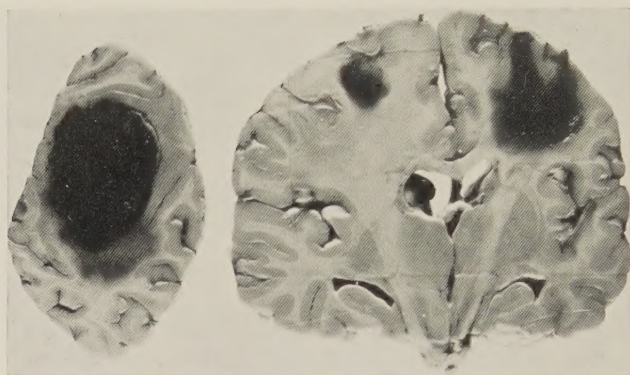


Abb. 3. Multiple Metastasen eines Granulosazelltumors im Gehirn mit starker hämorrhagischer Erweichung der einzelnen Knoten. S. N. 1159/45

ein bis hühnereigroßer Knoten vorhanden. Das umliegende Hirngewebe stark verlagert und ödematös durchtränkt.

Mikroskopische Untersuchung der Tumormetastasen

Leber: Stark aufgelöst, locker gebaut, stromaarm, sphärische, teilweise etwas prismatisch gebaute Zellen. Zentral kleine Nekrosen.

Niere: Vorwiegend große sphärische Tumorzellen mit Kernatypien. Chromatingehalt der Kerne unterschiedlich. Mitosen nicht zahlreich. An mehreren Stellen Tumor in Blutgefäße eingebrochen.

Schilddrüse vom gleichen Tumor durchsetzt, Geschwulstgewebe polymorphzellig, häufig größere, zum Teil geschwänzte Zellen, mehrfache Einbrüche des Tumors in Blutgefäße, oft primitive Follikelbildungen, größere Zellhaufen mit zentraler, leichter zystenartiger Umwandlung. Solche Haufen werden durch feine Stromasepten abgegrenzt.

Gehirn: Tumor zeigt gleichen Bau. Er ist ausgereift, besteht aus kleineren und größeren stromaarmen Haufen wiederum vorwiegend sphärisch gebauter Zellen. Überall Follikelbildungen, oft mit zentralen eigenartig großen Zellen, sogenannten «primitiven Eianlagen». Bei Reticulumdarstellung deutliches reticuläres Gerüst. Feine Reticulumfasern grenzen größere und kleinere Zellhaufen ab.

Mamma: auffallend sklerotisches, kernarmes Gewebe. Das noch erhaltene Drüsengewebe stark proliferierend mit Sekretion.

Die abschließende – *pathologisch-anatomische Diagnose* lautet: Metastasierender Granulosazelltumor (Cancer germinatif). Status nach vor vier Wochen vorgenommener Resektion der rechten Adnexe mit gleichzeitiger Sectio caesarea. Multiple Metastasen in der Leber, den Nieren, kleine Metastasen der Milz. Multiple kleine und größere Metastasen des Gehirns, Metastasen der Schilddrüse, des Pankreas sowie des Jejunum und Ileum. Subendocardiale Metastasen in der Ausflußbahn der Aorta. Lungenödem. Herzdilatation. Leberverfettung. Osteosklerose des Schädeldachs. Thrombose der Vv. femorales et ilicae.

Zusammenfassender Befund

Es handelt sich hier um einen primitiven Tumor des Ovarium mit Metastasierung in die Leber, Nieren, Milz, Schilddrüse, Pankreas, Darmserosa und in das Gehirn. Der Ovarialtumor erweist sich histologisch als weitgehend ausgereift. Hilus und Ovarialstroma sind zu differenzieren, die Follikel sind nachweisbar. Auffallend ist die Größe der Follikel mit der starken Zellproliferation. Der ganze Follikel ist mit Follikelepithel ausgefüllt. An einzelnen Orten sind teilweise schlecht «Theca interna» und «Granulosa» noch zu unterscheiden. Es kommt vor, daß zentral große Zellformen, die an primitive Eizellen erinnern, sich in solchen Lagern vorfinden. Kernumwandlungen, Zellsprossungen und Atypien sind vorhanden. An keiner Stelle aber ist jedoch eine wesentliche Entdifferenzierung vorhanden. Der Tumor erscheint in den Metastasen teilweise etwas weniger ausgereift. In den Gehirnmetastasen gleicht der Tumor in allem dem Primärtumor. Weniger ausgereift die Metastasen der Leber.

Diese Beobachtung eines malignen, metastasierenden Granulosazelltumors bei einer Schwangeren ist wichtig, weil der Begriff des «Granulosazelltumors» besprochen werden kann. Rein morphologisch weist dieser Tumor hier alle Kriterien auf, die es erlauben, ihn in die Gruppe der Granulosazellgeschwülste zu zählen. Er besteht aus Zellen, die an Follikelepithel erinnern und bildet follikelähnliche Strukturen mit eiähnlichen Einschlüssen. Im Primärtumor findet man sogar Bildungen, die einer Theca interna analog sind. Handelt es sich morphologisch gesprochen eindeutig um einen Granulosazelltumor, so vermißt man andererseits alle Anzeichen einer innersekretorischen Aktivität, wie sie besonders von klinischer Seite als obligates Kriterium für die Diagnose Granulosazelltumor gefordert wird. Das Fehlen der Hormonbildung wird durch nichts besser illustriert als durch die Tatsache, daß die Frau trotz ihres Granulosazelltumors konzipierte, daß also ihr normaler Genitalzyklus durch die Geschwulst nicht gestört wurde. Die Malignität dieses Tumors geht auch aus dem äußerst rapiden Verlauf und der ausgedehnten Metastasierung hervor. Ein weiterer wichtiger Faktor stellt die Schwangerschaft dar. *Traut* und *Marchetti* vermuten, daß das Wachstum auch der Tumorg granulosa, gleich wie dasjenige des normalen Follikelepithels, von den gonadotropen Hormonen des Hypophysenvorderlappens stimuliert werde. Der außerordentliche Choriongonadotropingehalt des Blutes bei der Schwangeren könnte daher schon fähig sein, das Wachstum und die Ausbreitung eines malignen Granulosazelltumors ganz bedeutend zu beschleunigen. Wirkt diese Wachstumsstimulation durch die Gonadotropine wirklich ein, was wir allerdings auf Grund unserer Beobachtung nicht entscheiden können, so spricht das für einen Granulosazelltumor, denn die Gonadotropine stellen keine unspezifischen Wachstumsstimulatoren dar, sondern wirken spezifisch auf ganz bestimmte Elemente des Eierstocksgewebes, so vor allem auf die Granulosazellen.

V. Werdt, der den Begriff Granulosazelltumor geprägt hat, beschreibt in seiner Arbeit sechs Fälle von Ovarialtumoren, die aber nach unserer heutigen Auffassung nicht alle unter den Begriff des Granulosazelltumors fallen. Drei der von ihm beschriebenen Tumoren dürften mit dem *Brenner'schen* Oophorom identisch sein. Bei einem handelt es sich wahrscheinlich um ein Disgerminom. Die zwei übrigen sind wohl follikuläre Karzinome und werden von *v. Werdt* selber in

Beziehung gesetzt zum follikulären Karzinom, das *v. Kahlden* beschrieben hat. Diese allein dürften nach unserer heutigen Auffassung zu den Granulosazelltumoren gerechnet werden. In Zellform und Aufbau zeigen die Tumoren *v. Werdt's* Ähnlichkeit mit den *Walthard'schen* «Granulosazellsträngen» und «-schläuchen», von denen *v. Werdt* den Tumor auch ableitet. In allen sechs Fällen *v. Werdt's* waren keine anamnестischen Angaben oder klinische Zeichen vorhanden, welche an eine Hyperfollikulinämie denken ließe. Nur zwei wiesen überhaupt Zyklusstörungen auf vom Typus einer primären bzw. sekundären Amenorrhöe. Der *v. Werdt'sche* Begriff des Granulosazelltumors ist außerordentlich weit. Er bezeichnet alle Eierstockgewächse, deren Zellen den *Walthard'schen* Schläuchen vergleichbar sind als Granulosazelltumoren und faßt die Geschwulst als ein Adenom der Graaf'schen Follikel auf.

Diese ursprüngliche *v. Werdt'sche* Auffassung hat in der Folge mehrfach Umwandlungen erfahren. Zunächst wurde der *Brenner-Tumor* als eine gesonderte Geschwulstform abgegrenzt. Später wurde das Seminom oder Disgerminom des Ovariums vom Granulosazelltumor scharf getrennt. Übrig blieb diejenige Tumorform, die dem *v. Kahlden'schen* follikulären Karzinom nahesteht. Wir finden im übrigen auch bei *v. Kahlden* keinerlei Angaben über Zeichen einer vermehrten Follikelhormonbildung durch die Geschwulst.

R. Meyer unterscheidet später zwei Hauptformen des Granulosazelltumors, eine follikuläre und eine zylindromatöse, das Carcinoma folliculoides und das Carcinoma cylindromatosum. Mehr und mehr werden in der Folge alle möglichen Arten von Ovarialblastomen den Granulosazelltumoren zugerechnet, nur weil sie durch Übergänge mit einer der oben genannten, typischen Formen verbunden sind, oder weil in irgendeinem Geschwulstabschnitt für Granulosazelltumoren charakteristische Strukturen anzutreffen sind. Solche Geschwülste beschreiben *R. Meyer*, *Habbe*, *Neumann* und *Miller*. Dieser vielseitige, ungenaue, morphologische Begriff des Granulosazelltumors hat dazu geführt, daß eine präzisere Definition für den Tumor gesucht wurde. So wurde die Produktion von Follikelhormon durch die Geschwulstzellen als ein obligates Kriterium der Diagnose eines Granulosazelltumors angesehen, so z. B. durch *Habbe*, *Moulouguet* und *Varangot*. Damit ergibt sich erneut ein Abrücken von der ursprünglichen *v. Werdt'schen* Auffassung und auch von den eigentlichen histopathologischen Grundlagen der Tumordiagnose.

Fischel, der die Granulosa und das gesamte Keimepithel von mesen-

chymalen Elementen der Gonadenanlage ableitet, hat durch diese Ansicht erneut eine Verschiebung und Ausdehnung des Begriffs dieses Tumors bewirkt. *Schiller* ging sogar so weit, daß er den Granulosazelltumor als eine rein mesenchymale Geschwulst auffaßt, als ein Fibrom oder Sarkom. Andere Autoren, wie *Kleine*, *Taylor*, *Wallart* und *Scheidegger*, gehen zwar nicht so weit. Sie betrachten den Granulosazelltumor nicht kurzerhand als eine Geschwulst der Bindegewebs- und Stützsubstanzreihe. Doch führt auch sie die neue histogenetische Auffassung über die Entstehung der Granulosa dazu, die Granulosazelltumoren in nähere Beziehung zu eindeutig mesenchymalen Geschwülsten zu bringen, so besonders zu den Thecazelltumoren, welche nach der Auffassung von *Dubuis*, *Moulonguet* und *Varangot* sowie der oben genannten Autoren aus derselben Matrix entstehen wie die Granulosazelltumoren. Dieselbe Ansicht vertreten *Geist*, *Gaines* und *Pollack* auf Grund experimenteller Studien an Mäusen, ebenso *Willis*, der die Granulosa- und Thecazelltumoren sogar in Beziehung zum Ovarialfibrom bringt. Granulosazelltumoren und Thecazelltumoren wären demnach bloß Varianten derselben Tumorart – beide werden von *Moulonguet* und *Varangot* unter dem Begriff «Follikulome» zusammengefaßt –, beide können sich zu Luteinzellentumoren entwickeln und schließlich durch fibröse Umwandlung nach der Ansicht von *R. Meyer*, *Rummeld* und *Willis* zu einem Ovarialfibrom werden.

Die Frage nach der Histogenese der Granulosazelltumoren hat sich im Laufe der Jahre stark gewandelt. *V. Werdt* leitete den Tumor ab von den *Walthard*'schen Granulosasträngen und -schläuchen, die ihrerseits nach Auffassung ihres Entdeckers Abkömmlinge des Keim-epithelüberzugs des Ovariums darstellen. *R. Meyer* führt den Tumor auf sogenannte Granulosaballen zurück, das heißt auf versprengte Granulosaelemente im Stroma des Ovariums, wie man sie im Neugeborenen Eierstock findet. *Robinson*, *Bell* und *Datnow* glauben an eine Entstehung des Tumors aus reifen Follikelzellen. *Blau* und in neuerer Zeit *Furth* und *Butterworth* führen den Tumor auf das Epithel untergehender Follikel zurück. Diese Ansichten teilen auch *Dockerty* und *McCarty*.

Eine vollkommen abweichende Ansicht vertreten *Krompecher* und *Miller*. *Krompecher* bezeichnet die Granulosazelltumoren als Neubildungen vom Typus der Basalzellenkrebse, *Miller* aber geht noch weiter und spricht kurzweg von Basalzellgewächsen des Eierstocks. Er sieht in allen Punkten eine umfassende gewebliche Übereinstimmung der Granulosazelltumoren mit den *Krompecher*'schen Basaliomen der

Haut und der Brustdrüse. Die follikuloiden Bildungen der Granulosazelltumoren stellen nach Ansicht der oben genannten Autoren für diese nichts Typisches dar, sondern finden sich bei allen Basalzellgewächsen und sogar bei Gliomen der Retina. Diese Basalzellgewächse der weiblichen Keimdrüse werden von *Miller* auf verlagerte Coelombasalzellen zurückgeführt, aus welchen seiner Meinung auch die normale Granulosa hervorgehe.

In neuerer Zeit wird der Ansicht von *Fischel*, wonach die Granulosazelle von der mesenchymalen Keimdrüsenanlage abzuleiten sei, mehr Bedeutung beigemessen. Daß demzufolge *Schiller* den Granulosazelltumor als eindeutig mesenchymales Gewächs auffaßt, wurde schon erwähnt. Das mesenchymale Blastem der Eierstockanlage ist aber ein noch recht wenig differenziertes Gewebe, das sicher über eine noch recht weitgehende prospektive Potenz verfügt. Es heißt den Kreis dieser Entwicklungspotenz allzusehr einschränken, wenn alle Gewebe, die aus ihm entstehen oder entstehen könnten, einfach zu den Binde- substanz- und Stützgeweben gerechnet werden. Das embryonale Ovarialblastem ist fähig epitheliales Gewebe zu bilden. Wenn wir aber von einem mesenchymalen Tumor sprechen, so meinen wir damit eine Geschwulst, welche aus Elementen der Binde- substanz- und Stütz- gewebe aufgebaut ist; wir verwenden hier den Ausdruck «mesenchymal» weniger in seiner embryologischen als in seiner histologischen Bedeutung. In diesem Sinne aber ist der Granulosazelltumor nicht als eine mesenchymale Geschwulst anzusehen.

Die *Fischel'sche* Auffassung, daß Keimepithel aus einem Blastem entstehe, welches auch echtes Binde- substanz- und Stützgewebe aus sich hervorgehen lasse, hat die scharfe Grenze zwischen Keimepithel und den von ihm abstammenden Geschwülsten einerseits und dem ovariellen Bindegewebe und seinen Tumoren andererseits durchbrochen. Es ist daher nicht weiter erstaunlich, daß vom Keimepithel abstammende Blastome, wie die Granulosazelltumoren, trotz ihrer morphologisch epithelialen Natur Beziehungen zu mesenchymalen Formationen, so z. B. zur Theca interna und den entsprechenden Tumoren erkennen lassen. Gestützt wird diese Ansicht durch verschiedene Beobachtungen.

Traut und *Marchetti* untersuchten 54 Granulosa- und Thecazelltumoren. Von diesen 54 Tumoren waren nur 4 reine Thecazellgeschwülste und bloß einer ein reiner Granulosazelltumor. Alle andern zeigten einen gemischten Aufbau aus Theca- und Granulosaelementen, wobei einmal mehr der eine, das andere Mal mehr der andere Typus hervortrat. Die Autoren sehen daher in Theca- und Granulosazelltumoren

bloß zwei Varianten derselben Geschwulstart und fassen sie unter dem Begriff Tumor des Graaf'schen Follikels zusammen. *Wallart* und *Scheidegger* sahen bei Granulosazelltumoren, wie durch Einwachsen von Reticulinfasern allmählich das Bild der interstitiellen Eierstockdrüse, das heißt der Theca interna entstand. *Geist*, *Gaines* und *Pollack* zeigten, wie bei röntgenbestrahlten Mäusen nach Degeneration der Eizellen und Follikelepithelien, nach Proliferation der Theca interna und Luteinisierung des ganzen Ovarialparenchyms, aus dem wuchernden interfollikulären Parenchym Thecazellgeschwülste und Granulosazelltumoren entstanden. *Furth* und *Butterworth* haben die gleichen Experimente durchgeführt. Auch sie fanden Degeneration der Eizellen und Follikelepithelien und beobachteten das Auftreten von Granulosazelltumoren. Die Schwierigkeiten werden dadurch besonders groß, da aus dem Tierexperiment wegen des verschiedenen Baus von Follikel und interstitieller Drüse nicht ohne weiteres Vergleiche mit dem menschlichen Ovarium anzustellen sind.

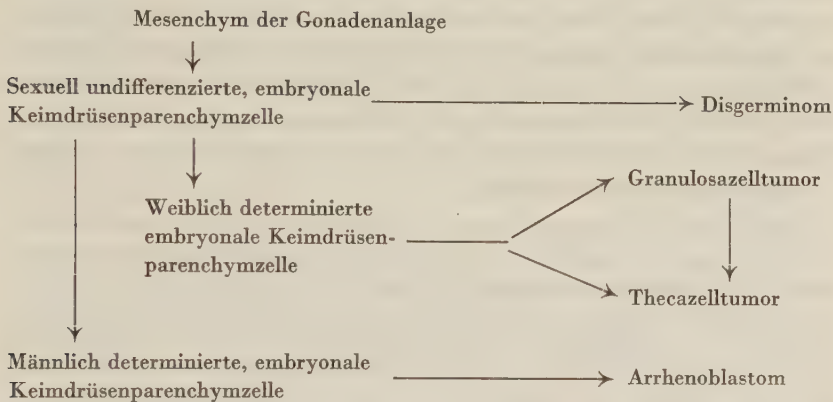
Diese Ausführungen zeigen, wie schwierig eine allgemein-gültige Definition zu finden ist für eine bestimmte Geschwulst. Es erhebt sich die Frage, ob eine solche Definition von rein morphologischen oder zugleich auch von klinischen Kriterien bestimmt werden soll. *V. Werdt* stellte die Diagnose Granulosazelltumor noch rein aus dem morphologischen Aspekt. Später kam man zur Auffassung, daß die Zeichen vermehrter Follikelhormonproduktion durch den Tumor per definitionem zum Bild des Granulosazelltumors gehöre, vor allem *Habbe* vertritt diesen Standpunkt. Diese Ansicht hat sich durchgesetzt und wird heute eigentlich allgemein anerkannt.

Es ist jedoch nicht angängig, bei der Definition eines Tumors sowohl morphologische Begriffe als auch klinische Befunde miteinander zu vermengen. Die pathologisch-anatomische Diagnose eines Tumors soll nie vom Vorhandensein bestimmter klinischer Symptome abhängig sein. Es darf auch die Schwierigkeit der histopathologischen Diagnosenstellung, z. B. des Granulosazelltumors, nicht dazu verleiten, auf klinische Ergebnisse Rücksicht zu nehmen. Die Erfahrung zeigt, daß das Vorhandensein klinischer Symptome fakultativ und sehr oft auch nicht pathognomonisch ist. Die Definition des eosinophilen Adenoms der Hypophyse z. B. beruht allein auf pathologisch-anatomischen Kriterien, das akromegale Syndrom ist dafür nicht obligat. Wir wissen, daß bei der Akromegalie ein eosinophiles Adenom der Hypophyse vorliegt. Doch kann oft ein derartiges Adenom gefunden werden ohne jede klinische Veränderung. Für die gleichen klinischen Symptome können andererseits sehr verschiedenartige pathologisch-anatomische Substrate zugrunde liegen. Das Syndrom des Virilismus bei der Frau z. B. kann sowohl durch ein Arrhenoblastom des Ovariums als auch durch ein Nebennierenrindenadenom,

ein basophiles Adenom der Hypophyse oder gar durch einen Gehirntumor hervorgerufen werden. Bei der Hyperfollikulinämie sind ähnliche Befunde zu erheben. Für den Granulosazelltumor ist die gesteigerte Follikelhormonerzeugung nicht pathognomonisch. Auch andere Geschwülste können eine vermehrte Hormonproduktion zeigen. *R. Meyer, Babes* und *Wehse* berichten über verschiedene Arten von Ovarialsarkomen, die ebenfalls mit Zeichen der vermehrten Östrogenbildung einhergingen. *Babes, R. Meyer, Frankl, Hartmann* und *Kraul* sahen dasselbe sogar bei Fibromen. Es stellt sich hier allerdings die Frage, ob solche Blastome nicht in die Gruppe der Thecazelltumoren gehören. Bei serösen Kystomen wurde von *Moulounguet* und *Doléris* vermehrte Follikulinproduktion beobachtet. Mit Hyperfollikulinämie können außer den serösen Kystomen laut *Hartmann* auch Pseudomucinkystome und verschiedene Ovarialkarzinome einhergehen. Wenn auch die vermehrte Follikelhormonbildung bei den eben angeführten Tumoren eher als ein ungewöhnliches Symptom anzusehen ist, so ergibt sich doch, daß eine Hyperfollikulinämie nicht für einen bestimmten Tumor pathognomonisch ist. Für die Definition einer bestimmten Geschwulst kann das Kriterium der innersekretorischen Aktivität nicht berücksichtigt werden. Es gibt Eierstockgewächse ohne jegliche hormonale Aktivität, deren histologischer Aufbau sich in nichts von «typischen» Granulosazelltumoren unterscheidet. Über solche Beobachtungen berichten *Daily, Wolfe* und *Kaminester*, gleichlautende Angaben macht *Willis*.

Der Granulosazelltumor gehört in die große Gruppe derjenigen Geschwülste, die man nach *Masson* als «cancer germinatif» bezeichnen kann. Hierher gehören alle diejenigen Tumoren des Eierstocks, welche vom embryonalen Keimdrüsenparenchym der Gonadenanlage abstammen. Die Bezeichnung «Keimepithel» sollte eigentlich vermieden werden, da dessen epitheliale Natur umstritten ist. Der Ausdruck «embryonales Keimdrüsenparenchym» ist vorzuziehen. In Anlehnung an *Kleine* ist anzunehmen, daß sich verschiedene Arten von Ovarialblastomen aus diesem noch undifferenzierten Parenchym entwickeln können, je nachdem ob eine sexuell noch undifferenzierte oder eine weiblich determinierte oder eine männlich determinierte Zelle zum Ausgangspunkt des Tumors wird. Männlich determinierte Zellen sollen laut *Schiller* durch Verlust des X-Chromosoms entstehen und kommen nach der Ansicht von *Kleine* in jedem Ovarium vor. Das Disgerminom wäre von der sexuell undifferenzierten, embryonalen Keimdrüsenparenchymzelle abzuleiten, der Granulosa-

zelltumor von der weiblich determinierten, das Arrhenoblastom von der männlich determinierten, embryonalen Keimdrüsenparenchymzelle. Wahrscheinlich dürfte der Thecazelltumor ebenfalls auf die weiblich determinierte Parenchymzelle der Gonadenanlage zurückzuführen sein und bloß eine Variante des Granulosazelltumors darstellen. Der Zusammenhang der verschiedenen, aus dem Parenchym der Keimdrüsenanlage abzuleitenden Tumoren kann schematisch folgendermaßen dargestellt werden:



Die Histogenese dieser Tumoren aus ein und derselben Stammzelle machte es durchaus verständlich, daß es eine scharfe Abgrenzung der einzelnen Sonderformen überhaupt nicht geben kann. Wir müssen uns darauf beschränken, in erster Linie von einem Blastom des Keimdrüsenparenchyms zu sprechen, das einmal mehr diesen, ein anderes Mal mehr jenen Typus aufweisen kann, wobei wahrscheinlich die ganz reinen Formen selten sein dürften.

Unter diesen Keimdrüsengeschwülsten möchten wir alle diejenigen als Granulosazelltumoren bezeichnen, deren Zellen die typischen Charakteristika der Granulosa aufweisen und eventuell auch in ihrer Entwicklung den Entwicklungsablauf und die sekundären Umgestaltungen normaler Granulosa nachahmen. Solche Tumoren bestehen wie die Granulosa reifender oder ausgereifter Graaf'scher Follikel aus kleinen, rundlichen oder polyedrischen Zellen mit hellem Protoplasma, undeutlichen Zellgrenzen und großem bläschenförmigem Kern. Typisch ist auch die Einförmigkeit der Zellform, wobei die Anordnung der Zellen sehr verschiedenartig sein kann. Die Diagnose kann gestellt werden, wenn man Formationen trifft, die für die normale

Granulosa typisch sind, wie follikuloide Strukturen und thecale Stromareaktion. Wie im normalen Follikelepithel, so trifft man auch in der Geschwulstgranulosa oft Lücken mit Call-Exner'schen Körperchen. Die thecale Reaktion des Stromas, die man um die epithelialen Zellnester antrifft, ist inkonstant und im Grade ihrer Ausbildung variabel. Eine Theca interna haben z. B. *Novak* und *Long*, ferner *Kermauner*, *Moulouguet* und *Varangot* gefunden. *V. Werdt* und *Aschner* geben an, eine Theca externa gesehen zu haben.

Dieses eben angeführte Bild eines «typischen» oder eines «Grundtypus» des Granulosazelltumors findet sich selten. In vielen Fällen ist er vergesellschaftet mit anderen Tumorformen, die nur noch entfernt oder kaum mehr Ähnlichkeit mit dem Grundtyp ausweisen. Oft findet man eine hyaline Umwandlung des Stromas und einen zylindromatösen Aufbau der Geschwulst. *R. Meyer* nannte diese Abart: *Carcinoma ovarii cylindromatosum*.

Lellbach und *v. Szathmáry* beschreiben Ovarialblastome mit drüsenschlauchähnlichen Bildungen, die sie trotz dieser adenokarzinomähnlichen Strukturen noch zu den Granulosazelltumoren rechnen. *R. Meyer*, *H. Müller*, *Klaften* und andere Autoren geben Beschreibungen von Geschwülsten mit Aufsplitterung der epithelialen Bezirke, so daß ein kompliziertes, labyrinthartiges Bild entsteht. *V. Szathmáry* bemerkt mit Recht, daß diese Tumoren rein formal den vermännlichenden Eierstockgewächsen nahestehen. Trotzdem werden diese Tumoren von ihren Beschreibern noch zu den Granulosazelltumoren gerechnet. *R. Meyer*, *Habbe* und *Kermauner* ordnen Tumoren mit diffuser, sarkomähnlicher Anordnung der Zellen noch den Granulosazelltumoren zu, zum Teil weil abschnittsweise sogenannte Übergänge zu typischen Bildern anzutreffen sind. *R. Meyer* und *Isbruch* schreiben sogar von fibromähnlichen Strukturen. Schließlich rechnen *Lellbach*, *R. Meyer* und *H. Müller* sogar Neubildungen mit polymorphen, teils sogar spindeligen Zellen zu den Granulosazelltumoren. Ähnliche Beobachtungen mit Riesenzellbildungen und synzytialen Wucherungen wurden durch *Schiller*, *Habbe*, *Kermauner*, *Neumann* und *Pahl* mitgeteilt und trotz Fehlen jeder Ähnlichkeit mit der Granulosa als Granulosazelltumoren bezeichnet. Ob ein derartig umfassender Begriff des Granulosazelltumors berechtigt ist, scheint fraglich. Geschwülste aus Zellen, die an Keimepithel erinnern, aber keinerlei für Granulosa typische Formationen bilden, werden besser nicht mehr zu den Granulosazelltumoren gezählt, sondern als nicht weiter differenzierte Formen des «cancer germinatif» bezeichnet.

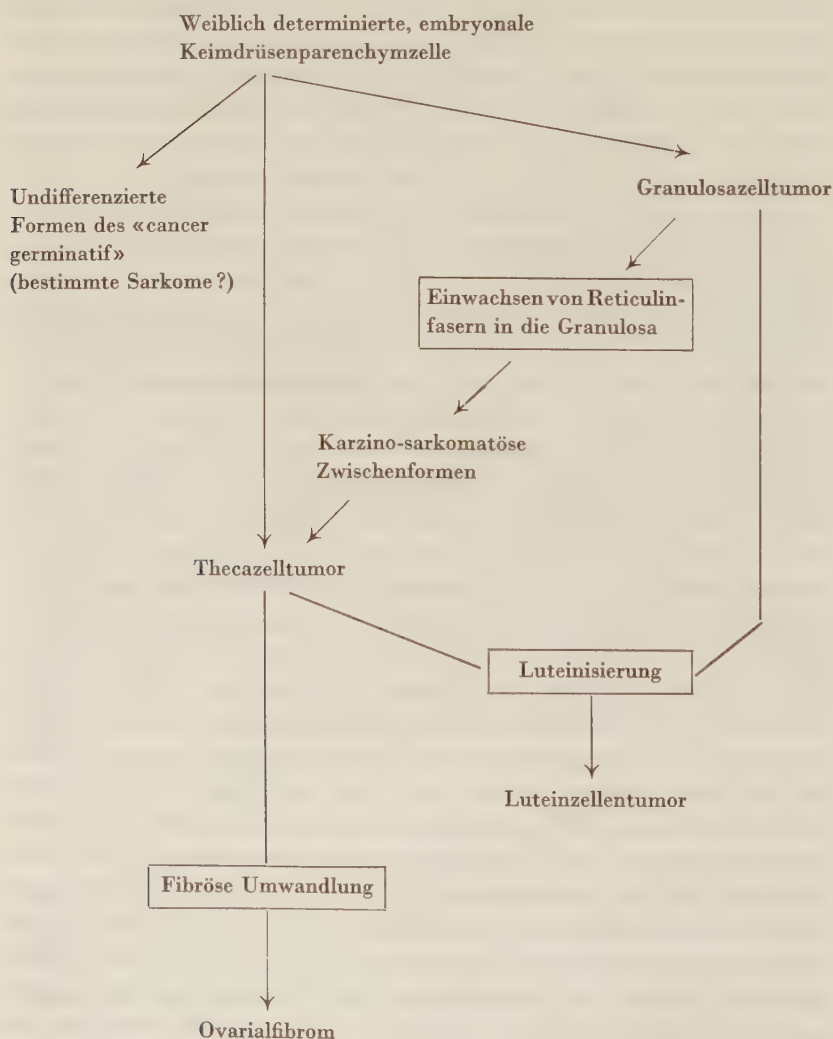
Die Diagnose «Granulosazelltumor» wird gestützt, wenn die Tumorzellen eine Luteinisierung zeigen. Luteinzellentumoren des Ovariums sind bekannt, ihre Histogenese ist jedoch umstritten. Es gibt virilisierende Luteinzellentumoren des Ovariums, die, wie auch *Mayer*, *Novak* und *Wallis* bemerken, möglicherweise gar keine für Keimdrüsenparenchym charakteristische Strukturen zeigen, sondern als Ovarium-Hypernephrome aufzufassen und mit den virilisierenden Nebennieren-

rindenadenomen vergleichbar sind. *Lecène* bezeichnet sie als «*Folliculome lipidique*». Luteinzellentumoren mit Zellen vom Typus der Granulosaluteinzellen könnten, wie *Mayer* bemerkt, entweder aus versprengter Granulosa, den sogenannten Granulosabällen nach *R. Meyer*, oder direkt aus Granulosazelltumoren durch Luteinisierung entstehen. *Benda* und *Kraus*, *Habbe*, *Holmer* und *Klaften*, in neuerer Zeit auch *Moulonguet*, *Varangot*, *v. Numers* *Claes*, *Kermauner* und *Willis* behaupten, daß ein direkter Übergang von Granulosazelltumoren in Luteinzellentumoren durch Luteinisierung des Epithels möglich sei. Eine solche Umwandlung des Eierstocks spricht für die Granulosanatur seines Epithels. *Willis* glaubt, daß hinsichtlich der Entwicklungspotenzen eine weitgehende Analogie zwischen normaler Granulosa und Tumorigranulosa bestehe. So wie aus dem Corpus luteum ein Corpus fibrosum entsteht, so könne letzten Endes aus dem luteinierten Granulosazelltumor ein Ovarialfibrom werden.

Auf die nahe Verwandtschaft von Granulosa- und Thecazelltumoren haben wir bereits hingewiesen. Zeichen der Umgestaltung in einem «cancer germinatif», welche in Richtung auf die Bildung von Formationen vom Typus der Theca interna hinzielen, sind ein Argument für dessen Granulosanatur. In den Arbeiten von *Wallart* und *Scheidegger* werden direkte Übergänge von Granulosazelltumoren zu den Thecazellgeschwülsten festgestellt. Diese Autoren sahen, wie durch Einwachsen von Reticulinfasern in die stets gitterfaserfreie Granulosa ein fortschreitender Umbau der Geschwulst stattfindet. Diese Umwandlung der Geschwulst zeigt eine weitgehende Ähnlichkeit mit der Entstehung des Corpus luteum aus der Granulosa des gesprungenen Follikels. Es kommt zunächst durch Einwachsen vereinzelter Bindegewebsfasern zur Aufteilung der Granulosabezirke in kleinere Felder. Die Granulosa kann sich zur Theca interna umwandeln. Aus diesen Umgestaltungen der Granulosazelltumoren läßt sich ohne weiteres folgern, daß reine Formen von Granulosa- oder Thecazelltumoren recht selten sein müssen. Diese Schlußfolgerungen gehen auch aus dem statistischen Material von *Traut* und *Marchetti* hervor. Diese beiden Autoren fanden, was schon erwähnt wurde, recht selten reine Formen, häufiger jedoch alle möglichen Zwischenstufen, die bald mehr dem einen, bald mehr dem andern Typus entsprachen. Über die genetischen Zusammenhänge von Granulosa- und Thecazelltumor sagen sie zwar nicht Bestimmtes aus, vertreten aber die Auffassung, daß die Theca interna viel kurzlebiger sei als die Granulosa und neigen daher der Ansicht zu, daß die reine Granulosazellgeschwulst durch

Untergang der Theca, in einem aus Granulosa- und Thecaelementen aufgebauten Tumor des Graaf'schen Follikels entstehe. Die Arbeiten von Wallart und Scheidegger sprechen jedoch sehr dafür, daß in der Kette dieser Umgestaltungsprozesse der Granulosazelltumor als erstes Glied oder Ausgangspunkt anzusehen ist.

Der Thecazelltumor scheint jedoch nicht die letzte Stufe im Ablauf dieser Umbauvorgänge zu sein. Das Gewebe kann sich weiter verändern und mehr kollagenes Fasermaterial erzeugen, fibröser werden,



so daß schließlich ein Fibrom vorliegt. In seinem Entwicklungsablauf ist der Granulosazelltumor nichts klar Umschriebenes oder Endgültiges, er kann mannigfaltige Umwandlungen erfahren, seine Granulosanatur verlieren und entsprechend den Umwandlungen, wie sie die normale Granulosa durchmacht, sich zu andern Geschwülsten entwickeln. Die folgende schematische Übersicht soll kurz die Vorstellung der Zusammenhänge darlegen, welche zwischen den verschiedenen Geschwülsten des Graaf'schen Follikels bestehen:

Die Ansichten über die Malignität der Granulosazelltumoren sind sehr unterschiedliche. Von den sechs Fällen bei *v. Werdt* zeigte einer klinisch ein Rezidiv, zwei andere wiesen klinisch gewisse Zeichen der Malignität auf. *V. Werdt* glaubt, daß der Granulosazelltumor bei jüngeren Individuen sich eher wie ein Karzinom verhalte, bei älteren aber gutartig sei. Die benignen Granulosazelltumoren bei alten Frauen *v. Werdt's* sind, wie wir schon angeführt haben, *Brenner-Tumoren*. Von den 54 von *Traut* und *Marchetti* untersuchten Tumoren des Graaf'schen Follikels sind 8, das heißt 15,4% histologisch und klinisch maligne. In der Arbeit von *Moulonguet* und *Varangot* wird die Malignität der Granulosazelltumoren nicht als häufig bezeichnet, 80% der Fälle seien gutartig. Auch *Kleine*, *Novak* und *Schulze* betrachten den Granulosazelltumor als eine relativ gutartige Geschwulst. Im Gegensatz dazu spricht *v. Szathmáry* von der «außerordentlichen Bösartigkeit» dieser Geschwülste. Nach *Kermauner* befindet sich der Granulosazelltumor auf der Grenze von Malignität und Benignität. Inwieweit die Ansichten über die Granulosazellgeschwülste auseinandergehen, möge folgende tabellarische Zusammenstellung in Anlehnung an *Dubuis* beweisen:

Autor	Prozentsatz der malignen Formen
	mindestens
<i>Varangot</i>	25%
<i>Novak</i> und <i>Browner</i>	28%
<i>Meigs</i>	50%
<i>Dockerty</i> und <i>McCarty</i>	5%

Die histologischen Kriterien der Malignität sind auch in Fällen von klinischer Bösartigkeit selten voll ausgebildet. Relativ häufig findet man infiltrierendes Wachstum; solche Tumoren scheinen aber klinisch oft noch gutartig. Polymorphie der Zellen und gehäufte Mitosen werden wenig gefunden. Die Malignität geht eindeutig aus einer Rezidivbildung oder Metastasierung hervor. Rezidive können noch nach einem langen freien Interwall auftreten. *Hueckel* fand nach 14jähriger Latenz eine Rezidivbildung mit Metastasierung. *Moulonguet* und *Varangot* betonen, daß bestimmte Fälle sehr oft von vornherein bösartig verlaufen und innert wenigen Monaten zum Tode führen, das besonders bei Frauen in der Geschlechtsreife. Die Metastasierung erfolgt hauptsächlich in die Bauchhöhle durch peritoneale Aussaat. Sonst

gibt es keine Orte, wohin der Granulosazelltumor mit besonderer Vorliebe metastasiert, alle möglichen Organe können ergriffen sein. Die Ableger zeigen in der Regel denselben histologischen Aufbau wie der Primärtumor. *Kermauer* betont allerdings, daß die Lymphknotenmetastasen sehr oft einen ganz anderen Bau aufweisen als der Primärtumor. Die Zellen seien anders angeordnet, es fehle insbesondere jede Bindegewebsneubildung. Die Fähigkeit der Geschwulst, Bindegewebe zu bilden werde allem Anschein nach durch das lymphatische Gewebe gehemmt, da erst sehr spät eine geringe Bindegewebsbildung einsetze. *Hueckel* betont, daß den malignen Granulosazelltumoren die Fähigkeit, Hormon zu bilden, verlorengehen könne, was einigermaßen mit den Angaben von *Traut* und *Marchetti* übereinstimmt, welche aussagen, daß mit zunehmender Entdifferenzierung des Tumors die Fähigkeit, Hormon zu bilden, abnimmt. Andererseits machen *Moulouguet* und *Varangot* gerade darauf aufmerksam, daß Bestehenbleiben der Hyperfolliculinämie nach operativer Entfernung der Geschwulst unbedingt den Verdacht auf Malignität des Tumors wachrufen müsse.

Granulosazelltumoren kann man in jedem Lebensalter antreffen, sowohl beim Kind, in der Pubertät und während der Geschlechtsreife, sogar in der Menopause wurden solche Blastome gefunden. *V. Szathmáry*, der 120 Beobachtungen zusammengestellt hat, gibt folgenden Altersaufbau an:

0–10 Jahre alt:	3 Fälle = 2,5%
10–20 Jahre alt:	6 Fälle = 5 %
20–50 Jahre alt:	58 Fälle = 48,5%
Über 50 Jahre alt:	53 Fälle = 44 %

Klaften findet 42,5% seiner Fälle bei Frauen jenseits der Menopause und 8,75% bei Mädchen vor oder im Beginn der Geschlechtsreife. *Moulouguet* und *Varangot* finden die «Folliculome» in mehr als 50% nach der Menopause. Sie rechnen aber in die Gruppe der «Folliculome» auch die Thecazellgeschwülste, die, wie *Moulouguet* und *Varangot* selber, ferner auch *Willis* bemerken, besonders bei alten Frauen anzutreffen sind. *Traut* und *Marchetti* vertreten demgegenüber den gegenteiligen Standpunkt. Ihrer Ansicht nach ist der Granulosazelltumor vor allem postklimakterisch häufig, währenddem der Thecazelltumor häufiger in der Zeit der Geschlechtsreife vorkommen soll. Diese Ansicht stimmt auch mit der von ihnen vertretenen Auffassung überein, wonach die Granulosa das langlebige, die Theca aber das kurzlebige Element der Tumoren des Graaf'schen Follikels darstelle. Nach der in dieser Arbeit vertretenen Auffassung, welche sich auf die Arbeiten von *Wallart* und *Scheidegger* stützt, wäre aber eher zu erwarten, daß die Häufigkeit von Thecazelltumoren mit steigendem Alter zunimmt. Von den 54 Geschwülsten bei *Traut* und *Marchetti*, welche sowohl Granulosa- als auch Thecazelltumoren umfassen, entfallen rund 70% in die Zeit vor der Menopause und 30% ins postklimakterische Alter. Die Altersverteilung, wie sie angegeben, ist folgende:

1. Dekade:	1 Tumor	5. Dekade:	19 Tumoren
2. Dekade:	2 Tumoren	6. Dekade:	9 Tumoren
3. Dekade:	3 Tumoren	7. Dekade:	7 Tumoren
4. Dekade:	12 Tumoren		

Dockerty und *McCarty* geben wieder eine andere Altersverteilung an. Sie fanden die meisten Granulosazelltumoren, 60% ihrer Beobachtungen, jenseits der Menopause,

30% zwischen Pubertät und Menopause und 10% vor der Adoleszenz. Laut *Traut* und *Marchetti* sind die Tumoren des Graaf'schen Follikels am häufigsten in der Periode der größten Aktivität des Hypophysenvorderlappens, also in der Geschlechtsreife und in den ersten Jahren der Menopause.

Das klinische Bild des Granulosazelltumors ist abhängig von seiner Fähigkeit, Hormone zu bilden. Fehlt dem Blastom die Hormonbildung, so verhält es sich wie jede andere hormonal inaktive Ovarialgeschwulst. Nach Ansicht von *Traut* und *Marchetti* bestehen gewisse Zusammenhänge zwischen histologischer Struktur und Hormonbildung. Von den 54 Tumoren, die sie untersuchten, bildeten 15 kein Hormon. Alle diese Tumoren zeigten bei der mikroskopischen Untersuchung eine starke Entdifferenzierung oder sie enthielten auffallend viel Thecaelemente. Auch die vier reinen Thecazellgeschwülste gehörten in diese Gruppe. *Traut* und *Marchetti* ziehen aus diesen Beobachtungen folgende Schlußfolgerungen: Mit zunehmender Entdifferenzierung nimmt die innersekretorische Leistungsfähigkeit des Tumorgewebes ab. Hormonbildend ist die Granulosa und nicht die Theca. Dies steht aber in Widerspruch mit der Behauptung von *Wallart* und den Experimenten von *Zondek*, aus welchen hervorgeht, daß die Theca interna und nicht die Granulosa der Ort der Hormonbildung sein muß. *Zondek* zeigte nämlich durch Implantationsversuche an der kastrierten Maus, daß die Theca interna, nicht aber die Granulosa, Östrus hervorruft.

Ein Granulosazelltumor, welcher östrogene Stoffe bildet, bedingt eine Hyperfollikulinämie. Der Hormonnachweis im Geschwulstgewebe selber ist nur selten gelungen. *Schuschania* glückte es, einige Mäuseeinheiten (ME) in einer Geschwulst nachzuweisen. Über ähnliche Beobachtungen berichten *Klaften*, *R. Meyer* und *Neumann*. Laut *Dockerty* und *McCarty* hingegen soll das Hormon im Geschwulstgewebe in «unglaublichen Mengen» nachweisbar sein, nähere Angaben darüber werden jedoch keine gemacht.

Beim innersekretorisch aktiven Granulosazelltumor kommt es zur Hyperplasie des Endometriums, Hypertrophie des Myometriums und Schwellung der Mammae. Die Auswirkungen sind verschieden, je nachdem die Geschwulst in der Geschlechtsreife, vor oder nach derselben auftritt. Die tiefgreifendsten Auswirkungen auf das Soma bewirkt der Granulosazelltumor mit hormonaler Aktivität bei Kindern, etwas weniger intensive bei Frauen in der Menopause und die geringste bei geschlechtsreifen Frauen.

Bei Frauen im geschlechtsreifen Alter kann es zu einem klinischen

Bild kommen, wie es für die glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums typisch ist. Es kommt zu einer Zyklusstörung, die mit einer mehr oder weniger lange dauernden Amenorrhöe beginnt, welche früher oder später durch eine meist sehr abundante Genitalblutung unterbrochen wird. In der Folge alternieren in wechselnden Abständen amenorrhöische Phasen mit menstruationsähnlichen Blutungen oder lange andauernden Metrorrhagien, welche auch in Dauerblutungen übergehen können. Das Endometrium zeigt jeweils eine glandulär-zystische Hyperplasie. *Moulouguet* und *Varangot* erwähnen, daß man seltsamerweise auch eine prägravide Umwandlung der Mucosa antreffen könne und setzen dieses Vorkommnis in Beziehung zum *Lecène'schen* «*Folliculome lipidique*». Die glandulär-zystische Hyperplasie und ihre Folgen stellt nichts für den Granulosazelltumor Typisches dar. *Moulouguet* und *Varangot* geben an, daß die Aschheim-Zondek-Reaktion manchmal positiv ausfalle.

Vereinzelt wurde auch schon eine Hypertrichose vom männlichen Typ beobachtet, wie *Kermauner*, *Klaften* und *Robinson* angeben. Durch die Operation blieb aber dieses Syndrom unverändert, so daß der Einfluß der Geschwulst wohl fraglich ist. *Traut* und *Marchetti* berichten über zwei Beobachtungen mit männlichem Behaarungstyp und auch anderen Zeichen der Maskulinisierung, wie tiefe Stimme, Clitorishypertrophie, Atrophie der Brüste und Amenorrhöe. Der erste dieser Tumoren war ein Granulosazelltumor. Nach der operativen Entfernung der Geschwulst setzten wieder normale Menses ein. Bei der zweiten Beobachtung handelte es sich um einen zylindroiden Tumor, der auch als undifferenziertes Arrhenoblastom aufgefaßt werden konnte.

In der Menopause ist das Bild des hormonal aktiven Granulosazelltumors durch eine scheinbare Rückkehr der weiblichen Sexualfunktion gekennzeichnet. Mensesartige Blutungen setzen wieder ein, nach *Moulouguet* und *Varangot* können diese sogar am Anfang zyklisch sein und echte Periodenblutungen vortäuschen. *Hörmann*, *Weibel* und *Lellbach* fanden in einzelnen Fällen sogar prägravide Umwandlung der Uterusmucosa mit dezidualer Reaktion, ähnliche Beobachtungen machten *Klaften*, *Dworzak* und *v. Szathmàry*. Bei Frauen, die nicht mehr menstruieren, kann das Auftreten des Syndroms der Hyperfollikulinämie den Verdacht auf Granulosazelltumor wachrufen. Der Thecazelltumor ist ebenfalls fähig, dieses Syndrom bei der alten Frau zu erzeugen.

Die Hyperfollikulinämie bestimmt auch im Kindesalter das klini-

sche Bild. Es kommt zur isosexuellen Frühreife mit Hyperplasie des Uterus, mit Entwicklung der Brüste, mit verstärkter Scham- und Achselbehaarung und genitalen Blutungen. Auch beim Kind ist die Hyperfollikulinämie nicht notgedrungenerweise immer auf einen Granulosazelltumor zurückzuführen.

Der luteinisierte Granulosazelltumor macht naturgemäß weit weniger Symptome.

Besonders interessant sind die Beobachtungen von Granulosazell-tumoren in der Gravidität. Es ist klar, daß der hormonal aktive Typus dieser Geschwulst eine Schwangerschaft ausschließt. Es kann auch keine Konzeption eintreten, da die andauernd hohe Follikelhormonkonzentration im Blute die Heranreifung Graaf'scher Follikel unterdrückt. Wenn trotzdem einige wenige Beobachtungen über Schwangerschaft bei Granulosazelltumoren bekannt sind, so handelt es sich dabei entweder um hormonal inaktive oder fast inaktive Geschwülste.

Powell und Black berichten über einen Granulosazelltumor bei einer 30jährigen Frau, welche mehrere Aborte und Fehlgeburten durchmachte. Sie wies keine Mensesanomalien auf. Auffallend war jedoch, daß die Frau, selbst in den Schwangerschaften, welche sie fast ausgetragen hatte, mehrfach mensesartige Blutungen aufwies. Man stellte auch eine Hyperplasie des Endometriums fest. Nach Operation einer Ovarialgeschwulst, die sich als Granulosazelltumor erwies, trug die Patientin zum ersten Mal eine Schwangerschaft bis zum Termin aus. Die Autoren nehmen an, daß hier der Tumor zwar hormonal aktiv war, jedoch nicht ausreichende Mengen Follikulin erzeugte, um das Heranreifen Graaf'scher Follikel und deren Umwandlung in ein Corpus luteum nach erfolgter Ovulation zu unterdrücken.

Weyel, der drei Granulosazelltumoren bei Kühen beschreibt, fand in einem seiner Fälle ein gravidus Uterushorn. Der Fetus war etwas mehr als vier Monate alt. Die Bestimmung des Follikulingehaltes der Geschwulst ergab höhere Werte als normal, nämlich 10 000 ME pro kg Tumorgewebe. Das normale Eierstockgewebe der Kuh enthält laut *Küst* 200 ME pro kg.

Im Lichte der bisher entwickelten Kenntnisse über den Granulosazelltumor möchten wir nochmals auf das Problem der Deutung dieser Geschwulstart zurückkommen. Die strittige Frage bleibt nach wie vor diejenige der Definition des Granulosazelltumors. Daß vom klinischen Standpunkt aus daran festgehalten wird, die innersekretorische Aktivität des Tumors mit in die Definition des Tumors einzubeziehen, ist verständlich, denn nur so ergibt sich für die Klinik die Möglichkeit, die Diagnose «Granulosazelltumor» zu stellen.

Eine histo-pathologische Diagnose muß von anderen Voraussetzungen ausgehen. Es kommt hier nur auf eine morphologische Beurteilung an. Die Grundlage der Systematik bleibt die Gestalt und nicht die Funktion.

Die pathologisch-anatomische Tumordiagnostik baut sich auf dem Prinzip der morphologischen Analogie auf. Dieses Prinzip darf auch nicht in einzelnen Fällen durchbrochen werden, ohne der gesamten Tumordiagnostik ihre Grundlage zu entziehen. Aus der Struktur kann nie auf eine Hormonbildungsfähigkeit geschlossen werden. In der eigenen Beobachtung ist die Metastasierungsfähigkeit und Fehlen der Hormonproduktion Zeichen einer niedrigen Differenzierungsstufe. Die Frage der hormonalen Aktivität, die von klinischer Seite als obligates diagnostisches Kriterium gefordert wird, kann bloß Ausdruck des Ausreifungsgrades einer Geschwulst sein. Es besteht keinerlei Veranlassung, hormonbildende und nicht hormonbildende Formen als zwei getrennte Geschwulstarten zu betrachten. Morphologisch können wir diejenigen Formen des «cancer germinatif», die bloß granulosazellartig wachsen, aber keinerlei innersekretorische Leistungen aufweisen, überhaupt nicht von den hormonbildenden Formen abgrenzen. Wollte man die Bezeichnung Granulosazelltumor bloß auf diejenigen Typen des «cancer germinatif» beschränken, welche Follikulin bilden, so würde man diesen Ausdruck für den klinischen Gebrauch reservieren und aus der Liste der pathologisch-anatomischen Tumorformen streichen müssen, weil dieser Begriff des Granulosazelltumors pathologisch-anatomisch nicht beweisbar ist.

Der Granulosazelltumor soll, wie es für alle anderen Tumoren üblich ist, rein morphologisch auf Grund der Ähnlichkeit mit der normalen Granulosa definiert werden.

Zusammenfassung

Es wird eine Beobachtung eines malignen, metastasierenden Granulosazelltumors bei einer Schwangeren mitgeteilt und auf den Gegensatz der klinischen und pathologisch-anatomischen Diagnose des Granulosazelltumors hingewiesen. Vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus muß an einer rein morphologischen Definition des Tumors festgehalten werden. Es wird versucht, eine genauere Abgrenzung des morphologischen Begriffs dieser Geschwulst zu geben. Auf die Histogenese des Granulosazelltumors und auf die klinische Erscheinungsform wird kurz eingegangen.

Summary

Observation of a case of malignant, metastatic granulosa cell tumour in a pregnant woman is recorded, and the contrast of clinical to

histological diagnosis of the granulosa cell tumour is pointed out. From the point of view of pathological anatomy, the purely morphological definition of the tumour must be adhered to. It is attempted to define more exactly the morphological conception of this tumour. The histogenesis of the granular cell tumour and the clinical manifestation are briefly referred to.

Résumé

Description d'un cas de tumeur maligne de la granulosa, avec métastases, découverte au cours d'une grossesse. Le tableau clinique et le diagnostic anatomo-pathologique sont souvent discordants. Du point de vue anatomo-pathologique, la définition ne peut être que purement morphologique, l'auteur s'efforce d'individualiser plus nettement les caractères morphologiques de ces tumeurs. L'histogénèse et le tableau clinique des tumeurs de la granulosa sont également analysés.

Literaturverzeichnis

Abrahamer: Zbl. Path. 53, 310, 1931/1932. – *Acconci*: Zbl. Path. 1, 738, 1890. – *Aschner*: Zbl. Gynaek. 44, 890, 1920; Arch. Gynaek. 115, 350, 1922. – *Aufdermaur*: Mschr. Gebh. und Gynaek. 114, 135, 1942.

Babes: Arch. Gynaek. 122, 448, 1924; Arch. Gynaek. 131, 45, 1927; Gynéc. et Obstétr. 17, 129, 1928. – *Benda und Kraus*: Arch. Gynaek. 157, 400, 1934. – *Blau*: Virchows Arch. 287, 34, 1932. – *Brenner*: Frankf. Zschr. Path. 1, 150, 1907.

Cartney: Arch. of Pathol. 29, 263, 1940.

Daily: Amer. J. Obstetr. 26, 733, 1933. – *Dockerty und McCarty*: Amer. J. Obstetr. 37, 425, 1939; Amer. J. Obstetr. 38, 698, 1940; Amer. J. Path. 16, 641, 1940. – *Dubuis*: Schweiz. med. Wschr. 1943, 1522. – *Dworzak*: Zbl. Gynaek. 56, 1033, 1932. – *Dworzak und Podleschka*: Arch. Gynaek. 154, 441, 1933.

Fischel: Ztschr. ges. Anat. 92, 34, 1930. – *Frankl*: Zbl. Gynaek. 53, 9, 1929; Zbl. Gynaek. 55, 445, 1931. – *Furth und Butterworth*: Amer. J. Cancer 28, 66, 1936. – *Geist, Gaines und Pollack*: Amer. J. Obstetr. 38, 786, 1939.

Habbe: Zbl. Gynaek. 55, 1088, 1931. – *Holmer*: J. Obstetr. 40, 1207, 1933. – *Hörrmann*: Mschr. Gebh. und Gynaek. 80, 143, 205, 1928. – *Hueckel*: Arch. Gynaek. 164, 508, 1937.

Isbruch: Zbl. Gynaek. 50, 89, 1926.

Kahlden v.: Zbl. Path. 6, 257, 1895. – *Kaufmann*: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 7. und 8. Aufl., Berlin und Leipzig, Vereinigung wissenschaftlicher Verleger, Walter de Gruyter & Co., 1922, Bd. II, 1231; 9. und 10. Aufl., Berlin, Walter de Gruyter & Co., 1940, Bd. II, 1493. – *Kermauner*: Die Erkrankungen der Eierstöcke und Nebeneierstöcke, *W. Stoeckel's* Handbuch der Gynaekologie, 3., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage des Handbuches der Gynaekologie von *J. Veit*, Bd. 7, S. 1–573 (bes. S. 331–356), München, J. F. Bergmann, 1932. – *Klaften*: Mschr. Gebh. und Gynaek. 86, 392, 1930; Zbl. Gynaek. 56, 1989, 1932;

Arch. Gynaek. 150, 643, 1932; Zb. Gynaek. 57, 648, 1933; Zbl. Gynaek. 58, 204, 1934; Arch. Gynaek. 155, 342, 1934; Arch. Gynaek. 158, 131, 1934; Zbl. Gynaek. 59, 614, 1935. – *Kleine*: Strahlenther. 47, 326, 1933; Arch. Gynaek. 155, 168, 1933; Münch. med. Wschr. 1935, 646; Dtsche. med. Wschr. 1938, 1107. – *Krompecher*: Der Basalzellenkrebs, Eine Studie betreffend Morphologie und Histogenese der Basalzellentumoren, namentlich des Basalzellenkrebses der Haut, der Pflaster-epithelschleimhäute, Brustdrüsen, Speichel- und Schleimdrüsen und Ovarien, sowie dessen Beziehungen zu den Geschwülsten im allgemeinen, Jena, Gustav Fischer, 1903 (bes. S. 182–188 und 193); Z. Gebh. 88, 341, 1925. – *Küst*: Berl. tierärztl. Wschr. 1934, 737.

Lellbach: Zbl. Gynaek. 57, 725, 1933.

Masson: Diagnostics de laboratoire II, Tumeurs, diagnostics histologiques, A. Maloine et fils, éd., Paris, 1923, 476. – *Mayer*: Virchows Arch. 309, 625, 1942. – *Meyer, R.*: Z. Gebh. 71, 221, 1912; Z. Gebh. 77, 505, 1915; Mschr. Gebh. und Gynaek. 44, 302, 1916; Arch. Gynaek. 109, 212, 1918; Zbl. Gynaek. 49, 1662, 1925; Klin. Wschr. 1930, 2237; Die pathologische Anatomie der Gebärmutter, F. Henke und O. Lubarsch's Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 7, Teil 1, S. 1–624, Berlin, J. Springer, 1930; Amer. J. Obstetr. 22, 697, 1931; Arch. Gynaek. 145, 2, 1931. – *Miller*: Die Krankheiten des Eierstocks, F. Henke und O. Lubarsch's Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 7, Teil 3, S. 613–642. (Sehr ausführliche Bibliographie bis 1936 auf S. 966–971). – *Moulouguet*: Les diagnostics anatomo-cliniques de P. Lecène recueillis par ses élèves, Vol. II, Appareil génital de la femme, II^{me} partie, Paris, Masson & Cie., 1932, S. 301–317. – *Moulouguet* und *Dolérès*: Gynéc. et Obstétr. 9, 493, 1924. – *Moulouguet* und *Varangot*: Presse méd. 1936, II, 1848.

Neumann: Arch. Gynaek. 120, 334, 1923; Arch. Gynaek. 121, 69, 1923; Zbl. Gynaek. 49, 2695, 1925; Virchows Arch. 258, 284, 1925; Mschr. Gebh. und Gynaek. 92, 244, 1932; Endokrinol. 12, 166, 1933. – *Novak* und *Brawner*: Trans. amer. gynec. Soc. 59, Verslg. White Sulphur Springs W. Va., Mai 1934, 228–257; Amer. J. Obstetr. 28, 637, 1934; Amer. J. Obstetr. 29, 143, 1935. – *Novak* und *Long*: J. amer. med. Assoc. 101, 1057, 1933. – *Novak* und *Wallis*: Arch. Gynaek. 164, 543, 1937. – *Numers Claes v.*: Acta obstetr. scand. 20, 146, 1940; Ref. Zbl. Path. 76, 346, 1942.

Pahl: Arch. Gynaek. 147, 736, 1931; Z. Gebh. 101, 234, 1932. – *Plate*: Arch. Gynaek. 153, 318, 1933. – *Powell* und *Black*: Amer. J. Obstetr. 40, 318, 1940.

Ragins und *Frankel*: Amer. J. Obstetr. 40, 302, 1940. – *Robinson* und *R. Meyer*: Amer. J. Obstetr. 5, 581, und 680, 1923. – *Rummeld*: Zbl. Gynaek. 55, 292, 1931.

Schiller: Pathologie und Klinik der Granulosazelltumoren, Wien, Maudrich, 1934; J. Obstetr. 43, 1135, 1936; Surgery, Gynec. and Obstetr. 70, 773, 1940. – *Schulze*: Amer. J. Obstetr. 26, 627, 1933. – *Schuschania*: Zbl. Gynaek. 54, 1924, 1930. – *Szathmàry, v.*: Zbl. Gynaek. 56, 1185, 1932; Arch. Gynaek. 153, 127, 1933; Zbl. Gynaek. 59, 2477, 1935; Orv. Hetil. (ung.) 1936, H. 3; ref. Zbl. Path. 65, 88, 1936.

Taylor: Amer. J. Obstetr. 40, 566, 1940. – *Traut* und *Marchetti*: Surgery, Gynec. and Obstetr. 70, 632, 1940.

Varangot: Bull. Soc. Obstétr. et Gynéc. 26, 699, 1937; Les tumeurs de la Granulosa (Folliculomes de l'ovaire), Paris, L'Arnette, 1937; Bull. Assoc. franç. Cancer 1938, 27.

Wallart: Ztschr. Zellforschg. 29, 100, 1939. – *Wallart und Scheidegger*: Schweiz. med. Wschr. 1942, 1049; Bull Histol. appliq. 1942, 5; Mschr. Gebh. und Gynaek. 114, 175, 1942. – *Walther*: Z. Gebh. 49, 233, 1903. – *Werdt v.*: Beitr. path. Anat. und allg. Path. 59, 453, 1914; Beitr. path. Anat. und allg. Path. 60, 578, 1915. – *Weyel*: Dtsche. tierärztl. Wschr. 44, 550, 1936. – *Willis*: Pathology of tumours, London, Butterworth and Co. (Publishers) Ltd., 1948, 491–500 und 510–513. – *Wolfe und Kaminester*: Amer. J. Obstetr. 26, 434, 1933; Amer. J. Surg. N. S. 31, 471, 1936.

Zondek: Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens, Berlin, J. Springer, 1931 (bes. S. 52).

